

basis, die automatisch worden geregistreerd en die aantonen dat de partij tijdens de sterilisatie op de juiste wijze werd behandeld (sterilisatiecontrole), een grotere mate van zekerheid geven dan onderzoek op steriliteit achteraf (steriliteitscontrole).

Hoe kan herhaling worden voorkomen? Met vol-doening kan worden geconstateerd dat de Neder-landse overheid door het in stand houden van een doelmatig samenspel van wettelijke bepalingen waarborgen biedt met betrekking tot de werkzaam-heid en relatieve onschadelijkheid van de be-schikbare geneesmiddelen. In dit verband moet de Geneesmiddelenwet worden genoemd. Artikel 29 van deze wet schrijft de totstandkoming voor van het College ter beoordeling van geneesmiddelen. Dit College heeft o.a. tot taak te beoordelen welke far-maceutische produkten (farmaceutische spécialités of farmaceutische preparaten) in Nederland in de han-del mogen worden gebracht. De Geneesmiddelenwet stelt de overheid in staat via het staattoezicht op de volksgezondheid een zodanig toezicht uit te oefenen, dat het voor de apothekers en artsen gemakkelijker wordt hun verantwoordelijkheid bij het afleveren en toepassen van geneesmiddelen te dragen.

Niettemin blijft voor de apotheker een persoon-lijke verantwoordelijkheid bestaan. Artikel 19 van het Besluit uitoefening artsenijsbereidkunst, een uit-voeringsbesluit van de Geneesmiddelenwet, zegt in lid 1 o.m.: „Alle geneesmiddelen, welke de apothe-ker en de apotheekhoudende geneeskundige afleve-ren, moeten op de juiste wijze, uit deugdelijke be-standdelen en, voor zover het aflevering op recept betreft, nauwkeurig volgens het recept zijn bereid.” Lid 2 van het genoemde artikel legt de apothekers de verplichting op dat „de in hun apotheek aanwezige

geneesmiddelen deugdelijk moeten zijn en op deugdelijke wijze worden bewaard”.

Lid 3 van hetzelfde artikel zegt dat de apothekers zich niet kunnen beroepen „op de omstandigheid, dat een door hen afgeleverd geneesmiddel niet in hun apotheek kon worden bereid”, tenzij zij aantonen te hebben gedaan wat redelijkerwijs mogelijk was om aan hun verantwoordelijkheid krachtens lid 1 en lid 2 van het genoemde artikel te voldoen. In het geval van geneesmiddelen die niet in de apotheek kunnen wor-den bereid, bijvoorbeeld omdat de grondstof niet ter beschikking staat, kan aan het feit dat ze van een betrouwbaar geachte fabrikant werden betrokken de betekenis worden toegekend dat de apotheker heeft gedaan „wat redelijkerwijs mogelijk was” om aan zijn verantwoordelijkheid te voldoen. Steekproef-controle van de chemische samenstelling van far-maceutische produkten heeft geleerd dat ook bij be-trouwbare fabrikanten fouten kunnen worden ge-maakt. Deze controles worden verricht door het la-boratorium van de beroepsorganisatie van de Ne-derlandse apothekers, de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP).

De vraag mag daarom gesteld worden of de ge-noemde beroepsorganisatie niet moet overwegen om voor produkten welke steriel moeten zijn, behalve de controle op de chemische samenstelling ook een controle op steriliteit uit te voeren. De doelmatigheid van een dergelijke steekproefcontrole zou kunnen worden verhoogd als het mogelijk zou blijken tot een nauwere relatie te komen tussen de fabrikanten en de beroepsorganisatie van de apothekers.

Juli 1978

## BRIEVEN AAN DE REDACTIE

### *Pseudomonas cepacia*-bacteriëmie door intraveneus toegediend fentanyl

J. G. A. BORGHANS<sup>1</sup>, H. J. M. JOOSTEN<sup>2</sup> EN M. TH. C. HOLST<sup>3</sup>

In Nederlandse ziekenhuizen wordt nog dikwijls de benaming „Pseudomonas” gebruikt als synoniem voor *Pseudomonas aeruginosa* (*pyocyanea*) ondanks een groot aantal publikaties over ziekenhuis-infecties

<sup>1</sup>Infectie-commissie Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ), Nijmegen.

<sup>2</sup>Hoofd opleidingsafdeling algemene heekunde CWZ.

<sup>3</sup>Hoofdanaliste bacteriologische afdeling (hoofden: dr. LIE KHING-TING en dr. J. G. A. BORGHANS), Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid.

door andere *Pseudomonas*-soorten. Berucht is *Pseudomonas cepacia*, een bacteriesoort die in dub-bel gedestilleerd of in dubbel gedemineraliseerd wa-ter en in een aantal desinfectantia — zoals quater-naire ammoniumbasen en chloorhexidine — kan groeien (BASSETT e.a. 1970; GELBART e.a. 1976).

Explosies van *P. cepacia*-septikemie — tot welke uiting wij ons beperken — komen nogal eens voor in groepen van aan heroïne verslaafden. Bij deze pa-tiënten wordt de infectie vaak gecompliceerd door acute of subacute endocarditis, al of niet gepaard met

ecthyma gangraenosum op de plaats van inspuiting (NORIEGA e.a. 1975; MANDELL e.a. 1977). In het ziekenhuis werden zulke explosies gesignaleerd in afdelingen voor intensieve verpleging, in het bijzonder in afdelingen voor hartbewaking, meestal ten gevolge van onzorgvuldige desinfectie van drukkoppen (PHILIPS e.a. 1971; SPELLER e.a. 1971; Morbidity mortality 1974; CABRERA en DRAKE 1975; WEINSTEIN e.a. 1976), maar ook in beademingsafdelingen (besmette waterreservoirs van vernevelaars, GELBART e.a. 1976) en in couveuse-afdelingen (lekkage van destilleer-apparatuur, RAPKIN 1976).

De bronnen van dergelijke epidemieën zijn dus besmet water en slechte desinfectantia. Sterilisatie van verdunningsvloeistof en (her)invoering van een goed desinfectans maakten in elk aangehaald voorbeeld een einde aan de explosie.

Fouten bij afname van bloed voor kweek kunnen leiden tot een „epidemie” van pseudobacteriëmie (KASLOW e.a. 1976). Ook zulke explosies worden snel beëindigd na vervanging van de gebruikte quaternaire ammoniumbase door jodiumtinctuur ter ontsmetting van huid en flessluiting.

*P. cepacia*-bacteriëmie door injectie van vloeistoffen besmet tijdens de produktie door de farmaceutische industrie werd nog niet eerder beschreven; als voorbeeld moge de volgende geschiedenis dienen.

Op 25 november 1977 werd in het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ) bij een 62-jarige man een anus praeternaturalis aangelegd om een lage colonileus te behandelen. De volgende dag steeg zijn lichaamstemperatuur tot 38,6°C. De tweede dag na operatie was zijn temperatuur opgelopen tot 39,6°C. Het klinisch onderzoek gaf geen verklaring voor de koorts. Een bloedkweek werd ingezet; twee dagen later was er op de platen fijne groei van Gram-negatieve staafjes te zien. Nadere analyse wees uit dat de gekweekte stam een *Pseudomonas*-soort was, resistent tegen *Pseudomonas*-antibiotica als tobramycine, gentamicine, carbenicilline en colistine, maar gevoelig voor kanamycine en cotrimoxazol. Het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid (dr. J. BORST) determineerde de cultuur als *P. cepacia*. Onze patiënt bleef de volgende drie dagen temperatuur boven 39°C houden. Uit een tweede bloedmonster, afgenomen op de vijfde dag na de operatie, kweekte het laboratorium wederom *P. cepacia*. De dag daarna (1/12) daalde de temperatuur tot 37°C, wellicht dank zij de op de vorige dag (30/11) begonnen toediening van kanamycine-penicilline.

Op 12 december had de tweede operatie plaats; nu werd hemi-colectomie links verricht na de gebruikelijke darmvoorbereiding. Drie dagen later steeg de temperatuur tot 38,8°C; de patiënt kreeg pre-infarctverschijnselen, waarvoor hij werd overgeplaatst naar de afdeling voor hartbewaking. De temperatuur liep de volgende twee dagen op tot 40,2°C. Tekenen van peritonitis of wondlekkage werden niet gevonden zodat wij de temperatuurverhoging niet konden verklaren. Daarom werd op 15 en 16 december bloed voor kweek afgenomen; beide bloedkweken waren positief: *P. cepacia*. De zevende dag na operatie was de temperatuur spontaan gedaald tot 37°C en op 21 december ging de patiënt terug naar de afdeling algemene heekunde. Het verdere postoperatieve beloop bleef ongestoord.

Inmiddels had het laboratorium met tussenpozen van 3-6 dagen bij zes andere patiënten *P. cepacia* uit bloed gekweekt: in totaal 10 positieve bloedkweken bij 7 patiënten. Alle patiënten, 4 mannen en 3 vrouwen, in de leeftijd van 11-79 jaar, hadden 1-5 dagen na hun operatie hoge koorts gekregen (tot 40,6°C). De koortsperiode duurde 1-7 dagen. Alle 7 patiënten genazen zonder blijvende verschijnselen.

#### Epidemiologische gegevens

Aanvankelijk dacht het laboratorium aan pseudobacteriëmie door onzorgvuldig bloed afnemen. Een onderzoek in die richting bleef zonder resultaat en deze verdenking moest worden opgegeven toen het serum van de eerste patiënt in hoge verdunning de eigen stam agglutineerde (titer 1:1280). Aangezien alle patiënten vóór hun koortsperiode waren geopeerd, richtten wij onze aandacht op de operatie-afdeling: intraveneuze injectie of infusie van besmette oplossingen leek ons de meest waarschijnlijke besmettingsweg. De bestudering van de operatie- en infusielijsten gaf ons geen positieve aanwijzingen.

Ook besmetting door een der intraveneus toegevoerde anesthesie-middelen behoorde tot de mogelijkheden. Het geluk was met ons: tijdens het onderzoek van de anesthesie-kaarten hoorden wij dat de groothandel op 19 december — zonder opgaaf van reden — aan de ziekenhuisapotheek had gevraagd, alle flacons fentanyl met charge-nummer 77Fo7606 terug te sturen, aan welk verzoek reeds was voldaan. Door een bliksemactie van de apotheker konden wij enkele dagen later 5 flesjes onderzoeken:

— Geen van de flesjes was tevoren geopend geweest of gebruikt.

— Elk flesje bevatte 10 ml kleurloze, heldere vloeistof.

— Uit 3 flesjes kweekten wij Gram-negatieve staafjes (resp.  $10^{4,7}$ ,  $10^{4,9}$  en  $10^{4,2}$ /ml) met dezelfde biochemische kenmerken en hetzelfde gevoeligheidspatroon als onze patiëntenstammen. — Serummonsters van onze zeven patiënten werden in microtiter-agglutinatie-reactie tegen 3 stammen uit de flesjes en 4 patiëntenstammen onderzocht: de titers tegen de patiëntenstammen waren gelijk aan de titers tegen de fentanylstammen (tussen 1:400 en 1:1600); 16 donorsera waren negatief (< 1:20). — Bij alle patiënten was fentanyl intraveneus ingespoten (2-12 ml). Het lijkt dus geen twijfel dat wij hier het corpus delicti in handen hadden.

Fentanyl (N-(1-fenethyl-4-piperidyl)-propionanilide) is een krachtige, onder de opiumwet vallende pijnstillers die veel gebruikt wordt bij inleiding en onderhoud van algemene narcose. Van charge-nummer 77Fo7606 werd op 7 juni 1977 2500 liter geproduceerd. Als conserveermiddelen werden toegevoegd methylparahydroxybenzoesaat en propylparahydroxybenzoesaat. Deze oplossing werd gefiltreerd en vervolgens in 15 vieruursperiodes aseptisch afgevuld in flesjes van 10 ml. Deze flesjes werden na het afvullen niet gesteriliseerd. Van deze charge werden ongeveer 201.000 flesjes geëxporteerd, waarvan 20.000 naar Nederland. In ons land werden in de maanden no-

vember en december 3950 flacons verkocht aan 11 ziekenhuizen; op 19 december werden er 2917 teruggestuurd; in totaal werden derhalve 1033 flesjes gebruikt. Het CWZ ontving op 15 november 250 flesjes — waarvan mogelijk een onbekend aantal van een ouder charge-nummer — en op 1 december weer 250 flesjes — deze keer waarschijnlijk alle van de besmette charge. Op 19 december stuurde dit ziekenhuis 156 flesjes terug. Het CWZ moet dus zeker meer dan 94, misschien zelfs 344 flesjes gebruikt hebben. Helaas is een nauwkeuriger schatting onmogelijk.

De gevolgen van het gebruik van de overige 600 à 900 flesjes kennen wij niet. De afdeling Bijzondere Bacteriële Determinaties van het RIV heeft in deze periode geen *P. cepacia*-cultures van andere ziekenhuizen ontvangen; vier bacteriologen van ziekenhuizen die het besmette charge-nummer hebben gekocht, berichtten ons dat zij in de bewuste periode geen *Pseudomonas*-achtigen uit bloed hadden gekweekt.

In het buitenland deed zich een soortgelijke situatie voor: hoewel de besmette charge in grote hoeveelheden naar West-Duitsland, België en Denemarken is geëxporteerd (resp. 127.000, 15.000 en 6.500 flesjes), was het laboratorium van het Odense Sygehus (dr. K. SIBONI) het enige, dat een *P. cepacia*-explosie signaleerde. Hier kweekte men in de periode van 18 november tot 19 december bij 9 chirurgische patiënten *P. cepacia* uit bloed.

Op verzoek van dr. SIBONI hebben wij 8 Deense patiëntensera onderzocht tegen onze 7 antigenen (3 fentanyl- en 4 patiëntenstammen); de titers van 7 serummonsters lagen tussen 1:200 en 1:3200. Eén patiëntensera had slechts lage titers (1:40).

De twee Deense bacteriestammen die wij onderzochten, hadden dezelfde kenmerken in de bonte rij en hetzelfde gevoeligheidspatroon als de Nijmeegse kweken. Bovendien bleken een Nijmeegse en een Deense *P. cepacia* bij zg. gekruiste absorptie alle agglutinerende antistoffen uit een Nijmeegs en een Deens patiëntensera te verwijderen. De bacteriestammen waren dus ook serologisch identiek en wij mogen derhalve aannemen dat beide explosies één gemeenschappelijke oorsprong hadden.

#### Moraal en besluit

Deze explosie heeft weer eens aangetoond dat aseptisch afvullen niet voldoende garantie biedt voor de steriliteit van het af te leveren geneesmiddel. Van

#### Bladvulling

„Londen — Bij de voorlaatste algemeene verkiezing voor het Parlement zijn een aantal leden gekozen met steun van de bestrijders der inenting en na verklaringen in hun geest te hebben afgelegd. Van dit stel plechtankers is de helft, ruim 40 stuks, dezen keer niet herkozen. Slechts één of twee hadden zich niet meer beschikbaar gesteld. Veel moeite had de antivaccinatiebond gedaan om Sleaford

toegevoegde conserveermiddelen mag men geen werking tegen verwekkers van iatrogene infecties — zoals *Pseudomonaden* — verwachten. Eén onzer heeft al eerder de werkzaamheid van deze middelen in dit tijdschrift in twijfel getrokken (BORGHANS en VAN DER ZEE 1972).

De fabrikant heeft ons schriftelijk toegezegd, een aantal maatregelen te nemen om herhaling te voorkomen; van deze maatregelen achten wij de hitte-sterilisatie van flesjes ná vullen en sluiten de belangrijkste. Wij hopen dat andere producenten van geneesmiddelen — zowel in als buiten de ziekenhuizen — dit voorbeeld zullen volgen.

Wij danken allen die ons bij dit onderzoek hebben geholpen, in het bijzonder de ziekenhuishygiënisten zr. L. M. MARSÉ en zr. A. JENSMa en de secretaresse van de afdeling anesthesie mw. A. KOEK-RADSTAKE.

#### Naschrift bij de correctie

In 1977 beschreven STEERE e.a. (*J. infect. Dis.* 135, 729) een explosie van *P. cepacia*-bacteriëmie door besmet menselijk serum-albumine. Dit artikel kwam ons pas na inzending en correctie van deze brief onder ogen.

#### LITERATUUR

- BASSETT, D. C., K. J. STOKES en W. R. THOMAS (1970) *Lancet* I, 1188.
- BORGHANS, J. G. A. en C. L. M. VAN DER ZEE (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 544.
- CABRERA, H. A. en M. A. DRAKE (1975) *Amer. J. clin. Path.* 64, 700.
- GELBART, S. M., G. F. REINHARDT en H. B. GREENLEE (1976) *J. clin. Microbiol.* 63, 62.
- KASLOW, R. A., D. C. MACKEL en G. F. MALLISON (1976) *J. Amer. med. Ass.* 236, 2407.
- MANDELL, I. N., H. D. FEINER, N. M. PRICE e.a. (1977) *Arch. Derm.* 113, 199.
- Morbidity mortality weekly record (1974) *Nosocomial Pseudomonas cepacia bacteremia caused by contaminated pressure transducers*, bl. 423.
- NORIEGA, E. R., E. RUBINSTEIN, M. S. SIMBERKOFF e.a. (1975) *Amer. J. Med.* 59, 29.
- PHILLIPS, I., S. EYKYN, M. A. CURTIS e.a. (1971) *Lancet* I, 375.
- RAPKIN, R. H. (1976) *Pediatrics* 57, 239.
- SPELLER, D. C. E., M. E. STEPHENS en A. C. VIANI (1971) *Lancet* I, 798.
- WEINSTEIN, R. A., T. G. EMORI, R. L. ANDERSON e.a. (1976) *Chest* 69, 338.

Februari 1978

te behouden, den zetel van Lupton, den ergsten, of in de oogen van den bond den besten bekladder der geneeskunst. Het bleek echter dat laster en half-waanzinnige uitvallen de kiezers niet blijvend kunnen bekoren, en de man is smadelijk gevallen. Ook elders ging het niet beter.”

(Berichten. Buitenland (1910) *Ned. T. Geneesk.* 54 I, 628.)